

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/077864 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07B 61/00, B01J 19/00, G01D 9/00, G06F 17/40

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/050054

(22) Date de dépôt international :  
28 janvier 2005 (28.01.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
04 50178 30 janvier 2004 (30.01.2004) FR  
04 50172 30 janvier 2004 (30.01.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : NOVA-  
LYST DISCOVERY [FR/FR]; 23, rue de Loess, F-67200  
Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : WAGNER,  
Alain [FR/FR]; 25, quai des Bâteliers, F-67000 Strasbourg  
(FR). CATALA, Cédric [FR/FR]; 2, rue Bizet, F-67450  
Mundolsheim (FR).

(74) Mandataires : TANTY, François etc.; Nony & Associés,  
3, rue de Penthievre, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR CREATING A DATABASE ENABLING THE SELECTION OF AT LEAST ONE REACTION-CA-  
PABLE CATALYST

(54) Titre : PROCEDE POUR CONSTITUER UNE BASE DE DONNEES PERMETTANT DE SELECTIONNER AU MOINS  
UN CATALYSEUR ADAPTE A UNE REACTION

(57) Abstract: The invention relates to a method for creating a database enabling, in particular, the selection of at least one reaction-  
capable catalyst, comprising the following steps: a) preparing a number of different reaction media containing the same reactivity  
probe and each having at least one catalyst; b) analyzing, by means of an analytic method, each reaction medium after reaction,  
and; c) assigning, in the database, an analysis result according to step b) to the reactivity probe, this result characterizing different  
reaction products obtained from said reactivity probe. The database is a relational database containing: a first entity in which items  
of information relative to the reaction patterns listed in the data base are recorded; a second entity containing items of information  
relative to the state of bindings of at least one reaction pattern listed in the first entity; a third entity in which items of information  
associated with different reaction media are stored, and; at least one fourth entity in which items of information are stored that are  
linked to the analysis results of the reaction media at the end of a reaction.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé pour constituer une base de données permettant notamment de sélectionner  
au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes suivantes : a) préparer une pluralité de milieux réactionnels  
différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur, b) analyser, par une méthode analytique, chaque  
milieu réactionnel après réaction, c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape  
b), ce résultat caractérisant différents produits de réaction obtenus à partir de cette sonde de réactivité, la base de données étant une  
base de données relationnelle comportant une première entité dans laquelle sont enregistrées des informations relatives aux motifs  
réactionnels répertoriés dans la base, une deuxième entité contenant des informations relatives à l'état des liaisons d'au moins un motif  
réactionnel répertorié dans la première entité, une troisième entité dans laquelle sont enregistrées des informations associées aux  
différents milieux réactionnels, et au moins une quatrième entité dans laquelle sont enregistrées des informations liées aux résultats  
d'analyse des milieux réactionnels à l'issue d'une réaction.



WO 2005/077864 A1

Procédé pour constituer une base de données permettant de sélectionner au moins  
un catalyseur adapté à une réaction

La présente invention concerne le domaine de la catalyse et vise notamment à proposer un procédé pour constituer une base de données permettant d'identifier  
5 rapidement un ou plusieurs catalyseurs utilisables pour la transformation d'un composé et plus particulièrement d'au moins l'un de ses motifs réactionnels, selon une réaction chimique donnée.

La synthèse organique par voie catalytique, et notamment par catalyse hétérogène, est une voie de synthèse particulièrement appréciée au niveau industriel. En  
10 effet, l'utilisation d'un catalyseur permet généralement d'accélérer la vitesse de réaction, d'abaisser la température réactionnelle et/ou d'en augmenter le rendement. De plus, les catalyseurs hétérogènes, c'est-à-dire insolubles dans le milieu réactionnel par opposition aux catalyseurs dits homogènes, ont pour avantage significatif d'être facilement séparés des produits de réaction, à l'issue de la réaction chimique considérée.

15 Malheureusement, on ne dispose pas, à ce jour, d'un moyen simple et rapide pour identifier le ou les catalyseur(s) susceptible(s) de manifester la meilleure sélectivité et/ou efficacité pour une réaction chimique donnée. L'identification de ce type de catalyseur relève d'une démarche très souvent empirique.

Classiquement, un catalyseur présumé efficace est testé en tant que tel et, en  
20 fonction du résultat obtenu, différentes possibilités sont envisageables. Notamment, dans le cas particulier où le catalyseur ne donne pas satisfaction soit il peut être abandonné et un autre catalyseur testé, soit il peut faire l'objet de modifications de manière à optimiser sa réactivité. Enfin, les conditions opérationnelles retenues peuvent être également modifiées. Cette approche est bien entendu consommatrice de temps et donc coûteuse.

25 Une alternative consiste à mettre à profit la chimie dite combinatoire. Selon cette approche, un grand nombre de variants chimiques d'un catalyseur présumé efficace pour une réaction donnée est synthétisé et testé pour caractériser le ou les catalyseurs les plus efficaces pour réaliser la réaction. Toutefois, cette seconde approche n'est pas entièrement satisfaisante. Elle implique notamment de tester, pour chaque nouveau  
30 composé à transformer, l'ensemble des catalyseurs et de constituer une nouvelle librairie de catalyseurs pour chaque nouvelle réaction chimique envisagée. En effet, la réactivité des catalyseurs n'est généralement pas archivée et encore moins corrélée à une structure

particulière des composés intervenant dans la réaction considérée et/ou à des conditions réactionnelles définies. Or, on sait que pour un catalyseur donné, plusieurs degrés de réactivité sont susceptibles d'exister selon d'une part la structure des composés à transformer et, d'autre part, le milieu et les conditions réactionnelles retenus.

5           La présente invention vise notamment à permettre de constituer rapidement une base de données utile pour identifier au moins un catalyseur répondant à un critère réactionnel.

10           L'invention répond à ce besoin grâce à un procédé pour constituer une base de données permettant notamment de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, ce procédé comportant les étapes suivantes :

          a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,

          b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après réaction,

15           c) affecter dans la base de données, à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), ce résultat caractérisant les différents produits de réaction obtenus dans le milieu réactionnel, le cas échéant avec leur rendement respectif à partir de cette sonde de réactivité.

20           Par « affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse », il faut comprendre que l'on établit un lien dans la base au moins entre la sonde, voire le milieu réactionnel, et le résultat de l'analyse. Ce résultat peut se rapporter au rendement des produits de la réaction. De tels liens peuvent permettre de convertir les résultats de l'analyse en terme de nature et/ou de transformation des motifs réactionnels, et être ainsi utiles pour répondre à une requête visant à déterminer au moins un catalyseur capable d'effectuer une transformation d'un motif réactionnel ou encore d'étudier l'influence de la composition d'un catalyseur et d'un milieu réactionnel sur sa réactivité et sa sélectivité.

25           La pluralité de milieux réactionnels différents peut comporter au moins deux milieux réactionnels contenant des catalyseurs différents. Les mêmes milieux réactionnels peuvent être utilisés pour des sondes différentes, et de préférence sont utilisés de manière systématique pour des sondes différentes.

La méthode analytique peut être une méthode de chromatographie par phase liquide ou gazeuse.

Les étapes a) à c) ci-dessus peuvent être répétées pour une pluralité de sondes de réactivité différentes et/ou une pluralité de milieux réactionnels différents.

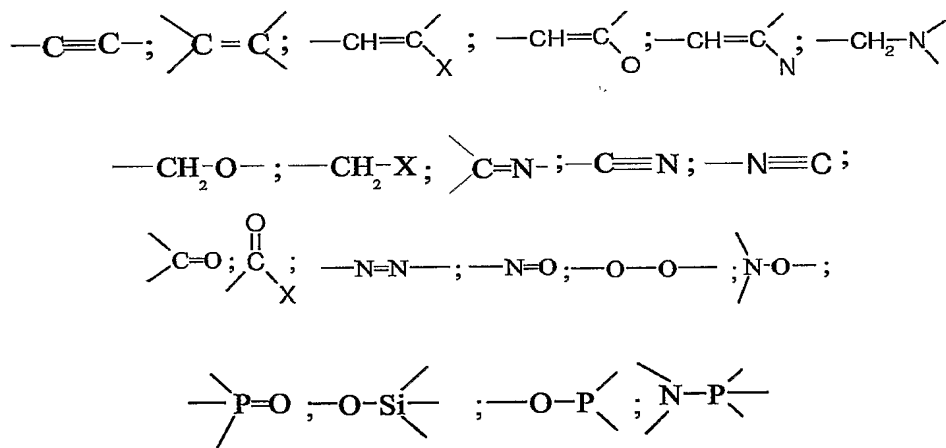
5 On désigne par « motif réactionnel » un motif présentant au moins une fonction ou liaison susceptible d'être transformée chimiquement.

Ce motif peut notamment être constitué par exemple par une liaison saturée d'un atome de carbone avec au moins un hétéroatome, ou une liaison insaturée entre deux atomes de carbone, entre un atome de carbone et au moins un hétéroatome ou entre deux  
10 hétéroatomes, identiques ou différents.

Les liaisons insaturées entre deux atomes de carbone peuvent être par exemple des liaisons hydrocarbonées  $C_{sp}$  de type alcynique, ou  $C_{sp2}$  de type alcénique.

Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous le terme de « hétéroatome », un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore, de silicium, de  
15 bore ...

A titre représentatif et non limitatif de motifs réactionnels, on peut notamment citer les motifs suivants :



20

avec X représentant un atome d'halogène.

La base de données peut contenir pour chaque catalyseur répertorié des informations concernant le milieu réactionnel et des conditions réactionnelles (température, pression, pH, ...) dans lequel il a été testé pour son activité catalytique.  
25

La base de données peut répertorier individuellement les motifs réactionnels présents sur les sondes de réactivité.

5 Au moins pour une partie des motifs réactionnels répertoriés dans la base de données, peuvent être associées à chaque motif réactionnel répertorié des informations visant à qualifier l'état des liaisons qui lui sont associées. Il est important de noter que l'état des liaisons ne présage en rien de leur réactivité. Ainsi, celle-ci n'est pas identique dans un milieu réducteur ou oxydant, ou acide ou basique, par exemple.

10 Plus précisément, l'état des liaisons d'un motif réactionnel peut être indexé à l'aide d'un nombre entier, dit état des liaisons et pouvant varier de 0 à 3, la valeur 0 qualifiant généralement l'absence de liaison et la valeur 2 caractérisant une liaison double.

En conséquence de quoi, chaque couple motif réactionnel/milieu réactionnel peut être associé à un couple d'états des liaisons pouvant qualifier le degré de réactivité dudit motif avant et après son exposition audit milieu réactionnel.

15 Par exemple, en cas de non réaction, l'état des liaisons d'origine est conservé ; en cas de réduction, l'état des liaisons diminue d'au moins une unité ; (un état égal à zéro signifie la rupture d'une liaison). Une diminution d'une unité peut correspondre par exemple à la transformation d'une triple liaison en une double liaison ou d'une double liaison en une liaison simple ou encore du remplacement d'un halogène par un hydrogène.

20 La base de données est de préférence une base de données relationnelle comportant une première entité dans laquelle sont enregistrées des informations relatives aux motifs réactionnels répertoriés dans la base, une deuxième entité contenant des informations relatives à l'état des liaisons d'au moins un motif réactionnel répertorié dans la première entité, une troisième entité dans laquelle sont enregistrées des informations associées aux différents milieux réactionnels, et au moins une quatrième entité dans  
25 laquelle sont enregistrées des informations liées aux résultats d'analyse des milieux réactionnels à l'issue d'une réaction.

Pour une sonde de réactivité au moins, on peut générer un fichier rassemblant l'ensemble des résultats couvrant toutes les transformations ayant été opérées au niveau de ladite sonde.

30 La base de données selon l'invention peut utilement être exploitée selon un procédé permettant de délivrer au moins une information relative à la réactivité d'un catalyseur vis-à-vis de la transformation chimique d'au moins un motif réactionnel.

La présente invention a ainsi encore pour objet un procédé pour constituer une base de données permettant notamment de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes suivantes :

5 a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,

b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après réaction,

10 c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), ce résultat caractérisant différents produits de réaction obtenus à partir de cette sonde,

et présentant l'une au moins des caractéristiques suivantes :

15 - la base de donnée est une base de données relationnelle comportant une première entité dans laquelle sont enregistrées des informations relatives aux motifs réactionnels répertoriés dans la base, une deuxième entité contenant des informations relatives à l'état des liaisons d'au moins un motif réactionnel répertorié dans la première entité, une troisième entité dans laquelle sont enregistrées des informations associées aux différents milieux réactionnels, et au moins une quatrième entité dans laquelle sont enregistrées des informations liées aux résultats d'analyse des milieux réactionnels à l'issue d'une réaction,

20 - les motifs réactionnels présents sur les sondes de réactivité sont répertoriés individuellement dans la base de données pour au moins une partie des motifs réactionnels, et à chaque motif répertorié sont associées des informations, notamment des états de liaison, visant à qualifier le degré de réactivité des liaisons qui lui sont associées,

25 - la base de données contient des informations qui renseignent sur l'influence de l'environnement structurel d'un motif réactionnel répertorié sur sa réactivité.

La présente invention a encore pour objet, selon l'un de ses aspects, un procédé pour délivrer au moins une information relative à la réactivité d'un catalyseur vis-à-vis d'une transformation chimique d'au moins un motif réactionnel, ce procédé pouvant se caractériser en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

30 x) acquérir des données relatives à ladite transformation et, le cas échéant, à l'environnement structurel du motif réactionnel à transformer,

y) identifier dans une base de données renseignant sur la réactivité d'un ensemble de catalyseurs vis-à-vis de motifs réactionnels répertoriés dans la base de données et présents sur des sondes de réactivité, au moins un motif réactionnel répertorié apparenté au motif à transformer,

- 5           z) sélectionner dans la base de données en fonction d'une part du motif réactionnel répertorié ainsi identifié et d'autre part de la transformation à effectuer au moins un catalyseur ayant la réactivité requise pour la transformation.

Par « motif réactionnel répertorié apparenté au motif à transformer », il faut comprendre que le motif réactionnel répertorié dans la base de données est identique au motif réactionnel à transformer ou suffisamment proche sur le plan structural pour que l'on puisse penser que le catalyseur qui sera sélectionné est utile pour la transformation à effectuer. Sa réactivité peut être équivalente à celle du motif à transformer et se traduit par la transformation chimique attendue ou par une transformation chimique équivalente.

Par « environnement structural », on désigne l'environnement résultant de la combinaison et de l'arrangement spatial de l'ensemble des motifs réactionnels constituant une même entité moléculaire.

La réactivité d'un motif réactionnel est susceptible de varier significativement selon qu'il possède ou non dans son environnement structural immédiat, d'autres motifs réactionnels. Par exemple, une fonction éthylénique, selon qu'elle est disposée en  $\alpha$  d'une fonction cétonique ou d'un motif méthylène, ne manifestera pas le même degré de réactivité lors d'une réaction d'hydrogénation catalytique ou d'addition nucléophile.

La base de données peut contenir des informations qui renseignent sur l'influence de l'environnement structural d'un motif réactionnel répertorié.

L'appartenance des motifs réactionnels répertoriés à des sondes de réactivité pouvant comporter plusieurs motifs réactionnels permet de prendre en considération, le cas échéant, l'aspect « influence réactionnelle » pour la sélection des catalyseurs, c'est-à-dire l'influence subie par un motif réactionnel en terme de réactivité, du fait de son environnement structural associé.

Par définition, une réaction a pour objectif de transformer, assembler et/ou dissocier un ou plusieurs motifs réactionnels d'un composé sans, le cas échéant, modifier d'autres motifs également présents. Les expressions « transformation chimique » et

« réaction chimique » englobent non seulement la chimie dite conventionnelle, mais également la biochimie, et la transformation ou réaction peut être biologique.

D'une manière générale, les réactions chimiques pouvant intervenir dans les milieux réactionnels sont des réactions de formation ou de rupture de liaisons, notamment

5 C - C ; C - O ; C - N ; C = N ou C = C.

A titre représentatif et non limitatif de réactions chimiques, on peut notamment citer les réactions d'halogénéation, de réduction, d'hydrogénation, notamment par voie catalytique hétérogène, d'oxydation, d'hydrolyse, de déshydratation et d'estérification.

Les réactions considérées selon l'invention peuvent ainsi être des réactions

10 catalytiques acides comme par exemple des réactions de protection/déprotection, des réactions catalytiques basiques, des réactions multicomposants métallocatalysées, des réactions de trimérisation, de formation d'hétérocycle par exemple, des réactions péricycliques, des réactions thermiques et/ou photochimiques.

Par « transformation », on désigne une réaction localisée au niveau d'un motif

15 réactionnel. Ce terme englobe tout type de transformation, assemblage ou dissociation, dans la mesure où elle est localisée au niveau d'un motif réactionnel. La transformation d'un motif réactionnel peut résider dans la formation d'un couplage de deux motifs réactionnels identiques ou différents.

A titre illustratif de transformations susceptibles d'avoir lieu dans une réaction

20 d'hydrogénation, on peut notamment citer les transformations suivantes : réduction d'imine en amine, coupure d'une liaison C-N ou C-O benzylique, réduction d'un halogénure, d'une fonction nitro en amine, d'un nitrile en amine, réduction d'amide, réduction d'un motif alcynique, réduction d'une cétone en alcool, réduction d'une cétone en alcane et coupure d'un motif éther.

25 L'acquisition à l'étape x) peut être, par exemple, une saisie à l'aide d'un clavier ou d'une tablette graphique ou la réception de données, par exemple un fichier.

Dans ce qui suit, on utilisera indépendamment le terme saisi ou acquisition.

La saisie des données à l'étape x) ci-dessus peut comporter la formulation d'une requête mentionnant le motif réactionnel concerné et la nature de la transformation

30 que l'on souhaite lui faire subir.

La transformation peut être formulée en utilisant le nom de la transformation, par exemple en la sélectionnant dans une liste figurant sur un menu déroulant. La



transformation peut également être formulée en indiquant la variation de l'état des liaisons des groupements fonctionnels à transformer ou à conserver au niveau de chaque motif réactionnel issu de la transformation ou la différence de l'état des liaisons dans le motif réactionnel considéré entre les états avant et après transformation.

5           Le cas échéant, la saisie des données peut comporter la formulation d'une requête concernant la transformation et/ou la non transformation d'au moins deux motifs réactionnels différents.

10           Dans le cas par exemple d'un premier motif réactionnel à transformer et d'un second motif réactionnel à ne pas transformer, ces premiers et second motifs réactionnels étant présents sur un composé de départ, la requête peut viser à sélectionner un catalyseur capable d'effectuer la transformation du premier motif avec un rendement suffisant tout en laissant le deuxième intact, ou à tout le moins en le transformant suffisamment peu.

          La saisie des données à l'étape x) peut encore s'effectuer en formulant une requête de transformation d'au moins un composé de départ.

15           Dans ce cas, le procédé peut comporter l'analyse des composés de départ et d'arrivée en vue d'identifier le ou les motifs réactionnels réagissant et celui ou ceux ne réagissant pas. Au vu de ce ou ces motifs réactionnels réagissant et/ou ne réagissant pas, au moins une nouvelle requête portant sur au moins un motif réactionnel du composé de départ peut être formulée. Cette requête peut le cas échéant être formulée de manière  
20           automatique, de même que l'analyse précitée peut être effectuée sans l'intervention de l'utilisateur si ce n'est pour valider, le cas échéant, l'analyse effectuée de façon automatique.

          Ainsi, le procédé selon l'invention peut impliquer :

- 25           - la décomposition d'un composé de départ intervenant dans une réaction en différentes sous-structures,
- l'identification du ou des motifs réactionnels à transformer et, le cas échéant,
- l'identification du ou des motifs réactionnels devant être préservé(s).

30           La saisie du composé de départ et du composé d'arrivée peut s'effectuer par exemple en dessinant leur structure, en donnant leur nom ou un identifiant renvoyant à leur structure.

La saisie des données à l'étape x) peut s'effectuer par l'intermédiaire d'un réseau informatique, notamment Internet ou Intranet. Dans cette hypothèse, l'intervention de l'utilisateur peut par exemple se limiter à préciser l'identité des composés de départ et d'arrivée.

5 Comme indiqué ci-dessus, une pluralité de motifs réactionnels répertoriés dans la base de données sont présents sur des sondes de réactivité. Les sondes de réactivité utilisées peuvent être plus particulièrement adaptées à un type de réaction donné.

10 Au moins certaines données de réaction enregistrées dans la base de données ont été acquises en faisant réagir les sondes de réactivité. Ces dernières possèdent dans leur structure au moins un motif réactionnel susceptible d'être transformé selon une réaction chimique catalytique, ce motif réactionnel étant par exemple choisi parmi ceux cités précédemment.

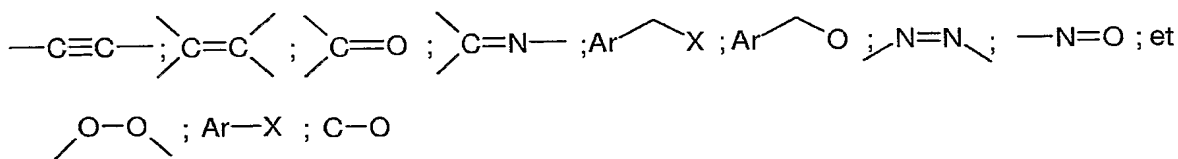
15 Les sondes de réactivité peuvent être naturelles ou synthétiques. Il peut notamment s'agir de molécules hydrocarbonées de faible masse et pouvant comprendre de 10 à 30 atomes de carbone. Elles peuvent être saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées.

20 D'une manière générale, chaque sonde de réactivité comprend au moins un motif réactionnel dans un environnement structurel spécifique. Elles comprennent avantageusement au moins deux motifs réactionnels différents ou au moins trois motifs réactionnels dont au moins deux motifs différents ou encore au moins quatre motifs réactionnels, dont au moins deux, voire au moins trois motifs différents.

25 La présence de plusieurs motifs réactionnels sur une même sonde de réactivité peut permettre d'accroître le nombre de données de réaction acquises à chaque essai de transformation de la sonde dans un milieu réactionnel donné. La base de données peut ainsi être remplie plus rapidement. En outre, la présence de plusieurs motifs réactionnels peut permettre de mettre en évidence, le cas échéant, l'influence de l'environnement structurel.

Les sondes de réactivité utilisées peuvent être plus particulièrement adaptées à un type de réaction donné.

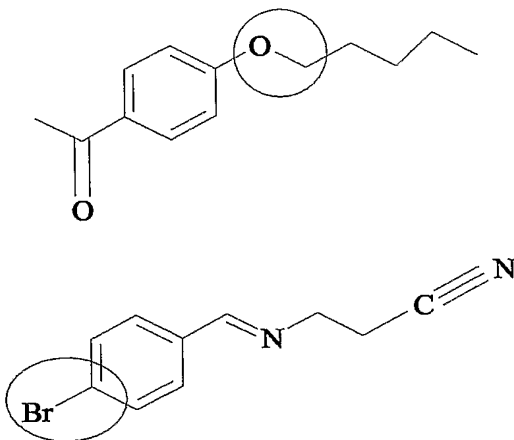
30 Par exemple pour une hydrogénation catalytique ou d'autres réactions, les sondes peuvent par exemple posséder au moins un motif réactionnel choisi parmi les motifs suivants :

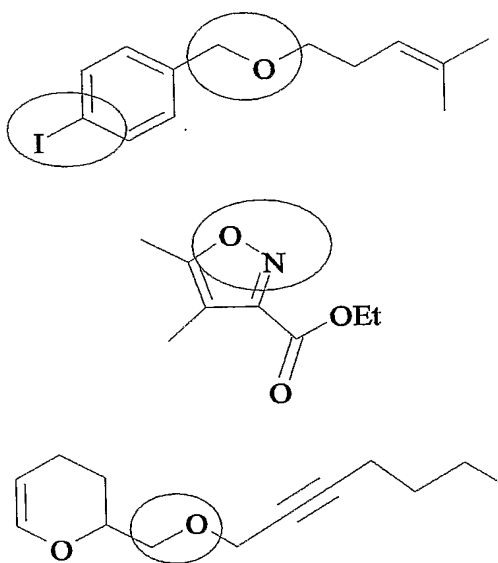


A ce motif fortement réactif, peut être associé au moins un second motif, voire deux autres motifs, connus en revanche pour une réactivité plus faible selon cette même réaction, par exemple un noyau aromatique ou la fonction nitrile d'un hétérocycle. Par  
 5 exemple, pour une sonde de réactivité donnée, ce seront ces motifs moins réactifs et leur arrangement spatial qui constitueront l'environnement structurel associé au motif réactionnel le plus réactif.

Le nombre de sondes est de préférence choisi de manière à figurer l'ensemble des transformations chimiques susceptibles d'intervenir dans une réaction donnée. Par  
 10 exemple, pour une hydrogénation pourront être représentées à travers ces sondes les différentes possibilités d'insaturation hydrocarbonées, aromatiques ou non aromatiques, les différentes fonctions carboxylées COOH, CHO, CO, CONH<sub>2</sub>, les fonctions carboimines, ...

A titre illustratif et non limitatif de sondes de réactivité convenant à  
 15 l'invention, par exemple pour l'évaluation de la réactivité d'un ensemble de catalyseurs vis-à-vis d'une réaction d'hydrogénation, on peut notamment citer celles possédant les structures représentées ci-dessous :





5            La base de données peut en outre contenir des informations, associées à chaque catalyseur et/ou motif réactionnel répertorié, qui peuvent être très diverses et notamment la base de données peut contenir des données qui renseignent sur l'activité d'une partie au moins des catalyseurs répertoriés pour différentes conditions réactionnelles, notamment la température du milieu réactionnel, l'acidité, la pression, la présence de solvants, la  
10   méthode d'analyse, etc ...

La base de données peut être chargée sur un serveur informatique où peuvent se connecter des ordinateurs par exemple un ordinateur individuel, portable ou fixe. Les données peuvent être enregistrées sur un support informatique.

15            La présente invention concerne également, selon un autre aspect, un procédé de fourniture d'au moins un catalyseur utilisable pour transformer au moins un motif réactionnel d'au moins un composé selon une réaction chimique donnée, caractérisé en ce qu'il comprend outre les étapes x), y) et z) définies précédemment au moins une étape de fourniture du ou des catalyseurs ainsi sélectionné(s).

20            Cette étape de fourniture peut, le cas échéant, englober une étape de fabrication dudit catalyseur.

La présente invention concerne également, selon un autre de ses aspects, un système informatique pouvant se caractériser en ce qu'il comporte des moyens pour :

i) permettre de formuler au moins une requête concernant une transformation chimique transformant au moins un motif réactionnel d'au moins un composé,

ii) identifier, dans une base de données renseignant sur la réactivité d'un ensemble de catalyseurs vis-à-vis de motifs réactionnels répertoriés dans la base de données, un motif réactionnel répertorié ayant un rapport avec le motif à transformer,

iii) sélectionner en fonction du motif réactionnel répertorié ainsi identifié dans la base de données et de la transformation à effectuer au moins un catalyseur ayant la réactivité requise pour la transformation et éditer ce catalyseur.

Par « éditer », il faut comprendre afficher, imprimer, enregistrer dans un fichier, transmettre à distance ou livrer.

L'invention a encore pour objet un procédé pour sélectionner au moins un catalyseur utilisable pour une réaction donnée, caractérisé par le fait que le catalyseur est sélectionné en fonction du rendement de production des produits de réaction affectés à au moins une sonde de réactivité présente dans la base de données et transformée selon ladite réaction.

Les catalyseurs répertoriés dans la base de données peuvent être de nature chimique, organique ou inorganique, et notamment de nature organométallique, ou encore biologique à l'image des protéines, cellules ou enzymes.

En l'occurrence, il peut s'agir de tous les catalyseurs utilisables en synthèse organique homogène ou hétérogène.

Les catalyseurs de conversion chimique comprennent la plupart des éléments du tableau périodique et sont solides d'une manière générale dans les conditions usuelles de réaction.

A titre illustratif et non limitatif de ces catalyseurs, on peut notamment citer les catalyseurs à base de bismuth, étain, nickel, palladium, antimoine, ruthénium, titane, zirconium, iridium, cuivre, cobalt, rhodium, platine et de terres rares.

Ces catalyseurs peuvent être testés isolément ou sous forme de combinaisons.

Ces catalyseurs peuvent également être sous une forme supportée. Le type de support peut être choisi parmi des argiles inertes, des zéolithes, des céramiques, du carbone ou un matériau organique inerte. Il peut également s'agir d'oxydes métalliques à l'image de  $Al_2O_3$ . Ces supports peuvent être mis en œuvre sous des formes solides diverses comme par exemple nids d'abeilles, particules ou réseaux.

A titre illustratif et non limitatif des catalyseurs selon l'invention, on peut notamment citer les catalyseurs suivants : Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ; Pd/BaSO<sub>4</sub> ; Pd/CaCO<sub>3</sub> ; Pd/PEI ; Pd/CaCO<sub>3</sub>, Pd/C ; Pt/C ; Ru/C ; Re/C ; Rh/C ; Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ; Ir/C ; Ir/CaCO<sub>3</sub>.

Les catalyseurs peuvent être ou non spécialisés vis-à-vis d'une réaction  
5 biologique ou chimique, par exemple une réaction d'hydrogénation.

La réactivité des catalyseurs peut s'apprécier en terme de rendement et/ou de sélectivité. Toutefois, cette activité catalytique peut également se traduire par un défaut d'activité pour la transformation chimique d'un motif réactionnel et être précisément intéressante à ce titre. De même, cette réactivité peut se traduire par la manifestation d'une  
10 sélectivité particulière au niveau de la réaction.

Généralement, un catalyseur est considéré actif, au sens de la présente invention, lorsqu'il permet de réaliser la réaction chimique considérée avec le rendement suffisant.

La base de données peut renseigner sur la réactivité de l'ensemble des  
15 catalyseurs retenus, vis-à-vis des sondes de réactivité et des motifs réactionnels répertoriés, pour des conditions réactionnelles identiques ou différentes. Cela peut permettre d'apprécier au mieux la spécificité des catalyseurs et d'optimiser ainsi la connaissance de leur performance en termes d'efficacité et surtout de sélectivité.

Les conditions réactionnelles peuvent être celles généralement utilisées pour la  
20 réaction chimique considérée. Elles imposent généralement le choix d'un milieu solvant, de son degré de dilution, des co-réactifs, d'une température d'une pression et/ou du pH du milieu réactionnel.

On désigne par « co-réactif » tout composé qui de part sa présence dans le milieu réactionnel est susceptible de participer à la réaction comme le monoxyde de  
25 carbone par exemple, et /ou d'affecter le rendement et/ou la sélectivité de la réaction. Il peut notamment s'agir d'un composé acide, basique, d'un métal chélatant.

En l'occurrence, c'est en ajustant ces paramètres liés aux conditions réactionnelles, qu'il peut s'avérer possible de contrôler de manière plus précise la nature du produit formé et/ou d'orienter la sélectivité de la réaction entre deux fonctions ou encore  
30 *via* la formation privilégiée d'une forme diastéréomérique du produit formé, celui-ci étant ou non un produit final.

L'invention pourra être mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre, et à l'examen du dessin annexé, sur lequel :

- la figure 1 représente de manière schématique différentes entités d'une base de données conforme à l'invention,
- 5       - les figures 2 à 9 représentent des exemples d'entités de la base de données,
- les figures 10 à 12 représentent de manière schématique des exemples de chromatogrammes,
- la figure 13 représente un chromatogramme virtuel,
- la figure 14 est un exemple d'algorithme de génération d'un
- 10   chromatogramme virtuel,
- la figure 15 représente un exemple de chromatogramme virtuel obtenu au cours de l'exécution de l'algorithme de la figure 14,
- la figure 16 représente de manière schématique un système informatique permettant de mettre en œuvre l'invention,
- 15   - la figure 17 est un schéma en blocs illustrant différentes étapes d'un exemple de mise en œuvre du procédé selon l'invention,
- les figures 18 et 19 illustrent un exemple de sélection de milieux réactionnels suite à la formulation d'une requête.

La figure 1 illustre une base de données relationnelle 5 conforme à l'invention, dont des entités 5a à 5g ont été représentées de manière simplifiée.

La base de données 5 peut stocker des informations par exemple sous forme de tables constituées de colonnes et de lignes.

On a représenté partiellement à la figure 2 l'entité 5a intitulée « Composé » dans laquelle sont enregistrées, pour chaque composé répertorié dans la base, et parmi  
25   lesquels figurent notamment les sondes de réactivité, motifs réactionnels, et les produits de réaction, un identifiant « ID », par exemple un numéro, le nom « Nom » du composé, la référence « MOLE-ID » d'une table générée par un outil commercial tel que « Chem Draw » comprenant le dessin, le poids moléculaire, la formule brute, etc ..., et le cas échéant le nombre de liaisons « NbrPartComp » susceptibles d'être modifiées lors des  
30   réactions.

La base de données 5 comporte également une entité 5b intitulée « Tbl PartComp » qui contient des informations concernant les indices de réactivité de chaque composé répertorié dans l'entité 5a.

5 L'entité 5b contient une clé primaire « ID-PartComp », l'identifiant « ID-Composé » du composé auquel appartiennent les liaisons, le nom « Nom » de chaque liaison, ce nom pouvant comporter par exemple le numéro de la liaison au sein du composé, et l'état des liaisons « Quantité », 0 pouvant signifier qu'il n'y a pas de liaison susceptible d'être transformée, la liaison étant par exemple C-H, 1 pouvant signifier par exemple que la liaison est de type C-X ou C=C, 2 pouvant signifier par exemple que la  
10 liaison est de type C≡C, etc ...

Dans l'exemple considéré, un grand nombre d'expériences est effectué pour tester la réactivité des sondes de réactivité dans des milieux réactionnels prédéfinis, et ainsi constituer la base de données 5 avec des informations utiles concernant les propriétés des catalyseurs répertoriés dans la base de données vis-à-vis des sondes de réactivité.

15 Ces expériences peuvent être effectuées par exemple selon une procédure normalisée au moyen de plaques, encore appelées « blocs », comportant chacune une pluralité de puits, chaque plaque étant associée à une sonde de réactivité donnée, chaque puits comportant un milieu réactionnel différent, c'est-à-dire comportant par exemple outre la sonde de réactivité un catalyseur particulier, des co-réactifs particuliers le cas échéant,  
20 des solvants particuliers, etc ...

L'entité 5c, intitulée « Mélange », permet d'enregistrer dans la base 5 les informations associées à un milieu réactionnel donné.

Dans cette entité 5c peuvent ainsi être enregistrés pour chaque milieu réactionnel, comme on le voit sur la figure 4, une clef primaire « ID », le ou les identifiants  
25 « ID-Réactif » du ou des composés du milieu dans lequel s'effectue la réaction, chaque identifiant étant par exemple un numéro, l'identifiant « ID-Catalyseur » du catalyseur utilisé, celui-ci étant par exemple un numéro également.

Les identifiants « ID-Réactif » et « ID-Catalyseur » renvoient par exemple à des composés référencés dans la colonne « Nom » dans les tables 5h « Réactif » et 5i  
30 « Catalyseur », représentées partiellement aux figures 5 et 6.

La base de données 5 comporte en outre des entités « Chromato » 5d et « Signal » 5e, dans lesquelles sont enregistrées des informations liées à l'analyse



chromatographique des milieux réactionnels des plaques. Ces entités 5d et 5e ont été représentées partiellement aux figures 7 et 8.

Les constituants de chaque puits d'une plaque donnée sont analysés par chromatographie en phase liquide ou gazeuse et l'entité « Chromato » permet de conserver les informations de chaque injection chromatographique qui correspond au résultat d'une réaction.

On a représenté sur les figures 10 à 12 trois exemples de chromatogrammes obtenus en faisant réagir la même sonde de réactivité dans trois milieux réactionnels différents, ce qui a permis de détecter la présence des composés C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>.

Dans l'entité 5d sont enregistrées par exemple, comme on peut le voir à l'examen de la figure 7, une clef primaire « ID », la date d'injection « Date de l'injection », l'identifiant « ID-Mélange » du milieu réactionnel, dont le détail est connu de l'entité 5c, l'identifiant « ID-Composé » de la sonde de réactivité, dont le nom et d'autres caractéristiques sont connues de l'entité 5a et le nom « Type de Chromato » de la méthode analytique utilisée, qui peut être un numéro.

L'entité 5e conserve les informations d'un signal chromatographique, c'est-à-dire d'un pic chromatographique.

Dans l'entité 5e sont enregistrées par exemple, comme on peut le voir à l'examen de la figure 8, une clef primaire « ID Signal », l'identifiant « ID-Chromato » du chromatogramme auquel appartient le pic, l'identifiant « ID-Composé » de chaque composé correspondant à un signal, le temps de rétention « Temps de Rétention », exprimé par exemple en minutes et centièmes de minutes, le rendement « Rendement » exprimé par exemple en pourcentage et l'aire « Surface » du pic.

Les entités 5d et 5e peuvent être chargées automatiquement à partir d'au moins un fichier de résultat généré automatiquement par le chromatographe.

Un tel fichier peut par exemple se présenter sous la forme du tableau « Résultat » représenté partiellement à la figure 9.

Ce tableau comporte une colonne « Numéro » qui comporte le numéro des lignes du tableau, et sept champs dans lesquels sont enregistrés respectivement, pour le champ 1, le nom des réactifs, pour le champ 2 le numéro d'ordre du signal dans le chromatogramme, pour le champ 3 le temps de rétention, pour le champ 4 l'aire du signal,

pour le champ 5 le catalyseur et le nom de l'analyse, pour le champ 6 le numéro de l'analyse et pour le champ 7 le rendement.

Pour calculer le rendement, on commence par calculer la somme S des aires figurant dans la colonne du champ 4 et correspondant à une même analyse, c'est-à-dire ayant même numéro d'analyse dans le champ 6.

Ensuite, pour une ligne donnée, la valeur portée dans la colonne du champ 7 est égale à 100 fois celle portée dans la colonne du champ 4, divisée par S.

Aucun calcul de rendement n'est effectué lorsque les valeurs figurant dans la colonne du champ 3 sont nulles.

L'entité 5d peut être chargée automatiquement à partir du fichier « Résultat ». L'identifiant « ID » est incrémenté automatiquement à chaque nouvelle analyse enregistrée dans la base, la colonne « Type de Chromato » peut être remplie par les données figurant dans le champ 5 du tableau « Résultat », la colonne « Date de l'injection » peut être prise égale à la date du jour et le numéro porté dans la colonne « ID-Mélange » est obtenu par traitement des champs 1 et 5. Les colonnes « Programme » et « ID-Composé » de l'entité 5d peuvent être remplies lors de la préparation des plaques.

L'entité 5e peut également être remplie de manière automatique, l'identifiant « ID-Signal » étant par exemple un numéro incrémenté automatiquement à chaque nouvelle analyse enregistrée dans la base, l'identifiant « ID-Chromato » est pris égal au numéro « ID » de la dernière analyse traitée, la colonne « Temps de Rétention » est remplie à partir des données figurant dans le champ 3 du tableau « Résultat », de même pour la colonne « Surface » qui correspond au champ 4 du tableau résultat et la colonne rendement « Rendement » au champ 7 du tableau « Résultat ».

Concernant le remplissage de la colonne « ID-Composé » de l'entité 5e, c'est-à-dire l'attribution à chaque signal du chromatogramme d'un composé chimique, on peut procéder de la manière suivante.

Tous les signaux obtenus avec la même méthode analytique, c'est-à-dire ayant le même numéro dans la colonne « Programme » de l'entité 5d et la même sonde de réactivité, c'est-à-dire le même numéro dans la colonne « ID-Composé » de l'entité 5d, peuvent être affectés à un chromatogramme virtuel qui aurait été obtenu par une expérience fictive donnant en une fois tous les produits de transformation d'une sonde de réactivité donnée.

Le chromatogramme virtuel est avantageux dans la mesure où il permet d'affecter de façon automatique, sur un grand nombre de signaux, un composé à chaque pic.

Une fois que sont associés à tous les signaux de ce chromatogramme virtuel des composés déterminés, on peut attribuer à tout signal comparable obtenu avec la même méthode analytique le composé correspondant. Cela peut permettre de faciliter l'analyse du résultat de la réaction pour un nouveau catalyseur ou des conditions opératoires différentes, puisqu'il n'y a pas à procéder à l'analyse chimique des composés dont les temps de rétention coïncident sensiblement avec ceux des composés déjà analysés. Ce mode d'analyse permet de constituer rapidement la base de données.

Un exemple très schématique de chromatogramme virtuel, construit à partir des signaux des chromatogrammes des figures 10 à 12, a été représenté à la figure 13.

On va maintenant décrire un exemple de procédé permettant de générer un tel chromatogramme virtuel.

Tout d'abord, une première liste A est générée à partir des données des entités 5d et 5e avec toutes les lignes qui concernent la même sonde de réactivité, c'est-à-dire qui ont le même identifiant « ID-Composé » dans l'entité 5d et la même méthode analytique, c'est-à-dire le même numéro de « Programme ».

Cette liste est triée dans le sens décroissant du nombre de signaux présents dans chaque analyse, c'est-à-dire ayant le même numéro dans la colonne « ID-Chromato ». Les pics représentant moins de 5 % de la surface totale des pics d'une analyse sont considérés comme non significatifs et on ne cherche pas à leur attribuer un composé.

Ensuite, une deuxième liste B est générée avec tous les signaux de la première analyse de la liste A, c'est-à-dire celle comprenant le plus grand nombre de pics. Cette deuxième liste B est triée dans le sens croissant des temps de rétention.

Ensuite, une troisième liste C de tous les signaux présents dans toutes les analyses de la liste A est établie et le chromatogramme virtuel est généré en complétant la liste B selon l'algorithme de la figure 14.

Cet algorithme est mis en œuvre avec une valeur donnée pour la durée minimale  $T_m$  tolérée entre deux signaux pour les considérer comme distincts. Une valeur faible de  $T_m$  entraîne un chromatogramme avec beaucoup de signaux tandis qu'une valeur

élevée génère un chromatogramme possédant peu de signaux.  $T_m$  est par exemple égal à 0,2 mn.

A l'étape 50, les signaux de la liste C sont lus de manière séquentielle et une variable de temps de rétention  $T_1$  est initialisée à 0.

5 Pour chaque signal W de la liste C ainsi lu, de temps de rétention  $T_c$ , il y a à l'étape 51 lecture séquentielle des signaux de la liste B, à chaque signal X de cette liste étant associé un temps de rétention  $T_b$ .

10 A l'étape 52, on détermine si le temps de rétention  $T_c$  du signal W de la liste C en cours de lecture est plus grand que  $T_1$  et plus petit que le temps de rétention  $T_b$  du signal X de la liste B en cours de lecture moins  $T_m$ .

Dans la négative, on passe à l'étape 53 au cours de laquelle on attribue la valeur  $T_b + T_m$  à la variable  $T_1$  et on lit le signal X suivant de la liste B, de temps de rétention correspondant  $T_b$ . Ensuite, à l'étape 54, si la liste B n'est pas finie, on retourne à l'étape 52.

15 Si à l'étape 52 le temps de rétention  $T_c$  est supérieur à  $T_1$  et que le temps de rétention  $T_c$  est inférieur à  $T_b - T_m$ , ce qui correspond par exemple à la situation de la figure 17, on passe à l'étape 55 au cours de laquelle on vérifie que la liste B n'est pas finie ou que  $T_c$  est supérieur à  $T_1$ .

20 Dans l'affirmative, à l'étape 56, on ajoute le pic W à la liste B et l'on trie à nouveau cette dernière.

Ensuite, à l'étape 57, on passe à la lecture du signal suivant W de la liste C, de temps de rétention correspondant  $T_c$  et  $T_1$  est initialisé en 0. A l'étape suivante 58, on vérifie que la liste C n'est pas finie et si tel est le cas, on retourne à l'étape 51.

Si le test est négatif à l'étape 55, on passe directement à l'étape 57.

25 Une fois le chromatogramme virtuel généré, une plage de temps de rétention peut être attribuée à chaque composé, en prenant par exemple comme borne inférieure de chaque plage la moitié de la somme des temps de rétention du pic concerné et de celui qui le précède.

30 A chaque pic d'un chromatogramme peut être associé, comme on peut le voir sur la figure 10, une plage 60 de temps provisoire qui, dans le cas de la figure 10, est centrée sur le sommet du pic concerné et dont l'étendue temporelle de part et d'autre du sommet du pic correspond à la durée minimale  $T_m$  tolérée entre deux signaux. Lorsque

deux pics sont séparés d'au moins cette durée minimale  $T_m$  mais de moins du double de cette durée minimale, les plages 60 provisoires affectées aux composés correspondants à ces pics présentent une frontière 61 correspondant au milieu de l'intervalle entre les temps de rétention correspondants aux sommets des pics, comme on peut le voir sur la figure 11.

5           La base de données 5 peut être ainsi établie. La base de données 5 peut être interrogée de manière à répondre à des requêtes portant sur les motifs réactionnels répertoriés.

10           Un procédé selon l'invention est avantageusement mis en œuvre au moyen d'un système informatique qui peut comporter, comme illustré sur la figure 16, un serveur informatique 1 relié par un réseau 2 à un terminal utilisateur 3. Le réseau 2 est par exemple un réseau Intranet ou Internet.

15           Le serveur informatique 1 peut en outre être relié à un système 4 d'acquisition de données, ce système pouvant comporter un bras manipulateur et un appareil d'analyse tel que par exemple un chromatographe à phase gazeuse ou liquide. Cet appareil d'analyse fournit des données sur chaque milieu réactionnel après réaction, comme cela sera précisé plus loin.

          Le serveur informatique 1 comporte ou peut accéder à des moyens de stockage de données conventionnels et notamment peut être capable de communiquer avec d'autres ordinateurs, par le réseau 2 ou par d'autres réseaux.

20           Le terminal 3 est par exemple un ordinateur de type PC relié par une liaison téléphonique ou autre au réseau 2.

          Conformément à un aspect de l'invention, le serveur 1 est agencé pour permettre dans une première étape 6, comme illustré à la figure 17, l'acquisition de données relatives à la transformation chimique à effectuer, pour interroger dans une deuxième étape 7 une base de données relationnelle 5, dont des entités 5a à 5g ont été représentées de manière simplifiée à la figure 3, et permettre l'édition, dans une troisième étape 8, d'au moins un catalyseur ayant une utilité pour effectuer la transformation.

30           On a représenté à la figure 18 un extrait d'un champ de données provenant de la base de données 5, dont chaque ligne comporte des informations concernant le rendement de transformation de deux motifs réactionnels dont les noms sont portés dans les colonnes intitulées « 1<sup>er</sup> Groupe fonctionnel » et « 2<sup>ème</sup> Groupe fonctionnel » en présence d'un milieu réactionnel dont l'identifiant est porté dans la colonne intitulée

« Milieu ». De part et d'autre du nom du motif réactionnel sont portés l'état des liaisons. Le même numéro à gauche et à droite du nom du motif réactionnel signifie que celui-ci ne s'est pas transformé. La diminution d'une unité signifie par exemple qu'il y a eu une réduction. Le chiffre 2 indique par exemple que le motif réactionnel est encore susceptible de subir une réduction. Le chiffre 0 indique par exemple qu'il y a eu rupture de liaison et donc que le motif réactionnel n'est plus susceptible de subir une nouvelle étape de réduction. Le chiffre 1 indique que le composé est susceptible d'être transformé et notamment réduit en fonction de la nature de la liaison. Dans l'exemple de la première ligne de la table de la figure 18, il faut comprendre que le motif réactionnel « Arylketone » n'a pas réagi et que le motif réactionnel « 1-Alkylalcen » n'a que très faiblement réagi, puisque ce motif réactionnel est demeuré inchangé avec un rendement de 99,4 %.

Dans l'exemple de la troisième ligne du tableau, le motif réactionnel « Aryliodim » a subi une réduction avec un rendement de 5,28 %, l'iode ayant été remplacé par de l'hydrogène.

Une requête concernant deux motifs réactionnels présents au sein d'un même milieu réactionnel peut être formulée, en indiquant pour chaque motif réactionnel si l'on souhaite que celui-ci réagisse ou non.

La requête peut par exemple être formulée de manière à chercher les milieux réactionnels qui permettent la réduction d'un motif réactionnel « Arylbromure » sans réduire un motif réactionnel « Arylcétone ».

On a représenté à la figure 19 deux lignes de résultat correspondant à cette requête. On voit que les milieux réactionnels 356 et 391 permettent la réduction du motif « Arylbromim », puisque l'indice de réactivité est passé de 1 à 0, tout en laissant inchangé le motif réactionnel « Arylketone », en totalité pour le milieu réactionnel 356 et avec un rendement de 96,36 % pour le milieu réactionnel 391. La connaissance du milieu réactionnel permet de remonter au catalyseur présent dans celui-ci.

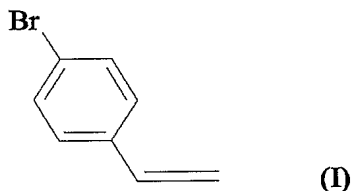
En revenant à la figure 16, l'acquisition de données à l'étape 6 peut se faire par exemple par le terminal 3 après connexion au serveur 1 et identification le cas échéant de l'utilisateur par un code d'accès. L'utilisateur peut être lui-même un système informatique programmé pour rechercher des informations pertinentes sur un réseau informatique.

La réaction à accomplir peut être entrée sur un clavier ou au moyen d'une souris, par exemple sur le terminal 3, ou sous la forme d'un fichier image ou autre, et les

données rentrées peuvent notamment comporter le ou les composés de départ, et le ou les composés souhaités à l'arrivée.

L'étape suivante 7 peut comporter la décomposition des composés intervenants dans la réaction en motifs réactionnels et l'identification des motifs réactionnels qui subissent une transformation et, le cas échéant, ceux qui sont préservés. Cette décomposition peut être effectuée de manière automatique par un système informatique et notamment le serveur 1, de manière à permettre la formulation interne au système informatique 6 d'une requête contenant l'identité des motifs réactionnels concernés et pour chacun d'eux, la variation de l'indice de réactivité, afin d'obtenir de la base de données le ou les noms des catalyseurs appropriés.

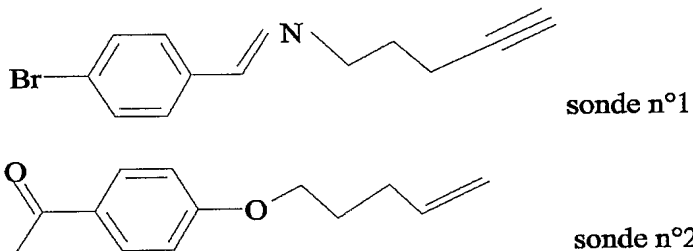
Par exemple, dans le cas où la réaction est une hydrogénation d'un composé de formule I comme suit :



le système informatique peut permettre d'identifier deux motifs réactionnels, à savoir une liaison éthylénique et une liaison carbone – brome.

Des motifs réactionnels ayant un rapport avec ceux-ci, présents sur des sondes de réactivité, sont répertoriés dans la base de données 5.

Par exemple, la sonde n° 1 ci-dessous comporte le motif réactionnel liaison carbone – brome et la sonde n°2 le motif réactionnel liaison éthylénique.



La base de données 5 contient des informations sur la réactivité des catalyseurs répertoriés, notamment le rendement de transformation, pour chacun des motifs réactionnels de la sonde considérée.

- Par exemple, la réactivité de plusieurs catalyseurs vis-à-vis de la transformation des motifs réactionnels a été testée pour chacune des deux sondes, étant rapportée ci-après en tableau I pour la sonde n°1 et en tableau II pour la sonde n°2. On peut voir que les catalyseurs Pd/C, Pt/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/BaSO<sub>4</sub>, Pd/CaCO<sub>3</sub>, Pd/CaCO<sub>3</sub>.Pb et Ir/CaCO<sub>3</sub> sont efficaces pour réduire le motif liaison éthylénique et les mêmes catalyseurs Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/BaSO<sub>4</sub> pour la réduction de la liaison carbone – brome du motif bromure.

Tableau I (sonde n° 1)

| Catalyseur  | Réduction<br>liaison carbone -<br>brome |
|---|---|
| Er <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                      | -                                       |
| Pt/C  | -                                       |
| Pt/C, AcOH  | -                                       |
| Pd/C  | 100 %                                   |
| Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                   | 100 %                                   |
| Pd/BaSO <sub>4</sub>                                | 100 %                                   |
| Pd/CaCO <sub>3</sub>                                | -                                       |
| Pd/CaCO <sub>3</sub> .Pb                            | -                                       |
| Pd/Poly   | -                                       |
| Ni/SiO <sub>2</sub> .Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | -                                       |
| Ru/C  | -                                       |
| Re/C  | -                                       |
| Rh/C  | -                                       |
| Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                   | -                                       |
| Ir/C  | -                                       |
| Ir/CaCO <sub>3</sub>                                | -                                       |

Tableau II (sonde n° 2)

| Catalyseur  | Réduction liaison<br>éthylénique |
|---|----------------------------------|
| Er <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                      | 1 %                              |
| Pt/C  | 97 %                             |
| Pd/C  | 99 %                             |
| Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                   | 100 %                            |
| Pd/BaSO <sub>4</sub>                                | 96 %                             |
| Pd/CaCO <sub>3</sub>                                | 96 %                             |
| Pd/CaCO <sub>3</sub> .Pb                            | 100 %                            |
| Pd/Poly   | 1 %                              |
| Ni/SiO <sub>2</sub> .Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 1 %                              |
| Ru/C  | 15 %                             |
| Re/C  | 1 %                              |
| Rh/C  | 70 %                             |
| Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                   | 23 %                             |
| Ir/C  | 8 %                              |
| Ir/CaCO <sub>3</sub>                                | 95 %                             |

- Le tableau III ci-après rend compte d'une étroite corrélation entre les données de réactivités prédictives acquises à l'aide des sondes de réactivité et les réactivités vérifiées expérimentalement en réalisant l'hydrogénation du composé de formule I avec les sept catalyseurs identifiés précédemment.



Tableau III

| Catalyseur                        | Sonde 1<br>Réduction<br>liaison<br>carbone -<br>brome | Sonde 2<br>Réduction<br>liaison<br>éthylénique | Composé I<br>Réduction<br>liaison<br>carbone -<br>brome | Composé I<br>Réduction<br>liaison<br>éthylénique |
|-----------------------------------|---|--|---|--|
| Pd/C                              | 1   | 1  | 1   | 1  |
| Pd/BaSO <sub>4</sub>              | 1   | 1  | 70 %  | 1  |
| Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 1   | 1  | 1   | 1  |
| Pt/C                              | 0   | 1  | 0   | 1  |
| Pd/CaCO <sub>3</sub>              | 0   | 1  | 30 %  | 1  |
| Pd/CaCO <sub>3</sub> .Pb          | 0   | 1  | 0   | 40 %   |
| Ir/CaCO <sub>3</sub>              | 0   | 1  | 0   | 1  |

Note : 1 = 100 % du rendement

0 = < 5 % du rendement

5 Le système informatique 1 permet de connaître le ou les catalyseurs capables d'effectuer les transformations recherchées pour les motifs réactionnels identifiés.

Dans le cas où plusieurs catalyseurs conviennent, un seul catalyseur efficace peut être édité en fonction par exemple de critères tels que la disponibilité commerciale de ce catalyseur ou le coût du catalyseur.

10 Par exemple, si les catalyseurs Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Pd/C conviennent et que seul le catalyseur Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est disponible auprès d'une entreprise interrogée par le système informatique, alors seul ce catalyseur est édité en réponse à la requête formulée par un utilisateur. Le catalyseur peut, le cas échéant, être adressé matériellement à l'utilisateur, voire être fabriqué à la demande. Le cas échéant, le catalyseur peut être adressé avec un conditionnement particulier facilitant la réalisation de tests.

15 Le système informatique peut éditer, outre la structure du catalyseur, son nom, son coût, son efficacité, et ses spécificités en termes de sélectivité.

Dans l'exemple qui vient d'être donné, les réponses aux requêtes formulées par l'utilisateur sont fournies par le serveur 1, mais on ne sort pas du cadre de la présente invention lorsque le système informatique est réduit à un seul ordinateur sur lequel tourne

20

une application. Dans ce cas, l'application peut par exemple être téléchargée sur un site distant ou présente sur un support informatique tel que par exemple un disque optique et être chargée sur l'ordinateur.

- 5            Dans toute la description, y compris les revendications, l'expression « comportant un » doit être comprise comme étant synonyme de « comportant au moins un », sauf si le contraire est spécifié.

## REVENDICATIONS

1. Procédé pour constituer une base de données (5) permettant notamment de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes  
5 suivantes :

a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,

b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après réaction,

10 c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), ce résultat caractérisant différents produits de réaction obtenus à partir de cette sonde de réactivité,

la base de données étant une base de données relationnelle comportant une première entité (5a) dans laquelle sont enregistrées des informations relatives aux motifs réactionnels répertoriés dans la base, une deuxième entité (5b) contenant des informations relatives à  
15 l'état des liaisons d'au moins un motif réactionnel répertorié dans la première entité, une troisième entité (5c) dans laquelle sont enregistrées des informations associées aux différents milieux réactionnels, et au moins une quatrième entité (5d) dans laquelle sont enregistrées des informations liées aux résultats d'analyse des milieux réactionnels à  
20 l'issue d'une réaction.

2. Procédé pour constituer une base de données (5) permettant notamment de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes suivantes :

a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une  
25 même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,

b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après réaction,

c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), ce résultat caractérisant différents produits de réaction obtenus à  
30 partir de cette sonde de réactivité,  
des motifs réactionnels étant répertoriés individuellement dans la base de données, les motifs étant présents sur les sondes de réactivité, et

pour au moins une partie des motifs réactionnels répertoriés, des informations sont associées à chaque motif répertorié, notamment des états des liaisons, visant à qualifier le degré de réactivité des liaisons qui lui sont associées.

3. Procédé pour constituer une base de données (5) permettant notamment  
5 de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes suivantes :

a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,

b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après  
10 réaction, le résultat de l'analyse caractérisant différents produits de réaction obtenus à partir de cette sonde de réactivité,

c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), des motifs réactionnels étant répertoriés individuellement dans la base de données, les motifs étant présents sur des sondes de réactivité, la base de  
15 données contenant des informations qui renseignent sur l'influence de l'environnement structurel d'un motif réactionnel répertorié sur sa réactivité.

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait que la pluralité de milieux réactionnels différents comporte au moins deux milieux réactionnels contenant des catalyseurs différents.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
20 caractérisé par le fait que la méthode analytique est une méthode de chromatographie par phase liquide ou gazeuse.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que les étapes a) à c) sont répétées pour une pluralité de sondes de réactivité différentes et/ou une pluralité de milieux réactionnels différents.  
25

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que, pour une sonde de réactivité au moins, on génère un fichier rassemblant l'ensemble des résultats couvrant toutes les transformations ayant été opérées au niveau de ladite sonde.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que la sonde de réactivité comporte au moins un motif réactionnel, de préférence au moins deux motifs réactionnels.  
30

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que les milieux réactionnels sont choisis pour effectuer au moins l'une des réactions suivantes : des réactions de formation ou de rupture de liaison notamment C-C; -CO; -CN C=N; C=C.

5 10. Procédé de sélection d'au moins un catalyseur utile pour la transformation chimique d'au moins un motif réactionnel, caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

x) acquérir des données relatives à ladite transformation et, le cas échéant, à l'environnement structural du motif réactionnel à transformer,

10 y) identifier dans une base de données renseignant sur la réactivité d'un ensemble de catalyseur vis-à-vis de motifs réactionnels répertoriés dans la base de données et présents sur des sondes de réactivité, au moins un motif réactionnel répertorié apparenté au motif à transformer

15 z) sélectionner dans la base de données en fonction d'une part du motif réactionnel répertorié ainsi identifié et d'autre part de la transformation à effectuer au moins un catalyseur ayant la réactivité requise pour la transformation.

11. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé par le fait que ladite base de données a été constituée selon un procédé tel que décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 9.

20 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 11, caractérisé en ce que la transformation a lieu lors d'une réaction chimique choisie parmi les réactions d'halogénéation, de réduction, d'hydrogénation, d'oxydation, d'hydrolyse, de déshydratation, d'estérification, réactions catalytiques acides ou basiques, réactions multicomposants métallocatalysées, réactions de trimérisation, et réactions de formation  
25 d'hétérocycle, réactions péricycliques, réactions thermiques et/ou photochimiques.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que la transformation est choisie parmi les : réduction d'imine en amine, coupure d'une liaison C-N ou C-O benzylique, réduction d'un halogénure, réduction d'une fonction nitro en amine, nitrile en amine, réduction d'amide, réduction d'un motif alcynique, réduction  
30 d'une cétone en alcool, réduction d'une cétone en alcane et coupure d'un motif éther.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que l'acquisition des données à l'étape a) comporte la formulation d'une requête

mentionnant le motif réactionnel concerné et la nature de la transformation que l'on souhaite lui faire subir.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que la transformation est formulée en indiquant la variation de l'état des liaisons des groupements fonctionnels à transformer ou à conserver au niveau de chaque motif réactionnel issu de la transformation ou la différence de l'état des liaisons dans le motif réactionnel considéré entre les états avant et après transformation.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que l'acquisition de données comporte la formulation d'une requête concernant la transformation et/ou la non transformation d'au moins deux motifs réactionnels différents.

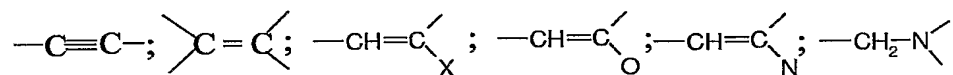
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 16, caractérisé en ce que dans le cas d'un premier motif réactionnel à transformer et d'un second motif réactionnel à ne pas transformer, ces premiers et second motifs réactionnels étant présents sur un composé de départ, la requête vise à sélectionner un catalyseur capable d'effectuer la transformation du premier motif avec un rendement suffisant tout en laissant le deuxième intact, ou à tout le moins en le transformant suffisamment peu.

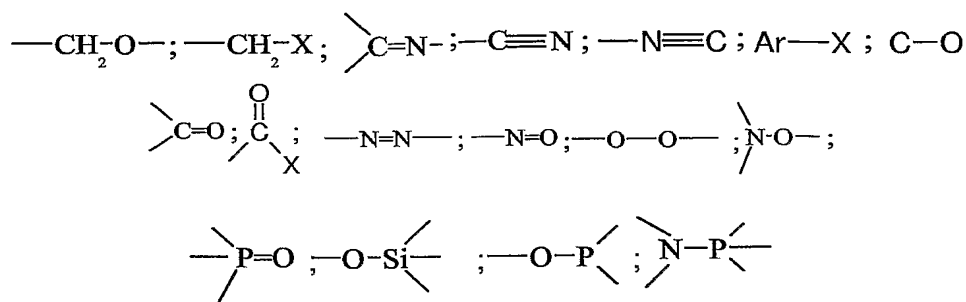
18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, caractérisé en ce que l'acquisition de données à l'étape a) s'effectue en formulant une requête de transformation d'au moins un composé de départ, le procédé comportant l'analyse des composés de départ et d'arrivée en vue d'identifier le ou les motifs réactionnels réagissant et celui ou ceux ne réagissant pas.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 18, caractérisé en ce qu'il comporte :

- la décomposition d'un composé de départ intervenant dans une réaction en différentes sous-structures,
- l'identification du ou des motifs réactionnels à transformer et, le cas échéant,
- l'identification du ou des motifs réactionnels devant être préservé(s).

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la revendication 1, caractérisé en ce que le motif réactionnel est choisi parmi :





avec X représentant un atome d'halogène.

5            21. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la base de données, contient pour chaque catalyseur répertorié des informations concernant le milieu réactionnel dans lequel il a été testé pour son activité catalytique.

10           22. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes excepté la revendication 2, caractérisé en ce que pour au moins une partie des motifs réactionnels répertoriés dans la base de données, sont associées à chaque motif répertorié des informations, visant à qualifier l'état des liaisons qui lui sont associées.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 22, caractérisé en ce que l'état des liaisons est un chiffre entier variant de 0 à 3.

15           24. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes excepté la revendication 4, caractérisé en ce que la base de données contient des informations qui renseignent sur l'influence de l'environnement structurel d'un motif réactionnel répertorié.

20           25. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la base de données contient des données qui renseignent sur l'activité d'une partie au moins des catalyseurs répertoriés en fonction de différentes conditions réactionnelles, notamment la température du milieu réactionnel, l'acidité, la pression, la présence de solvants ou la méthode d'analyse.

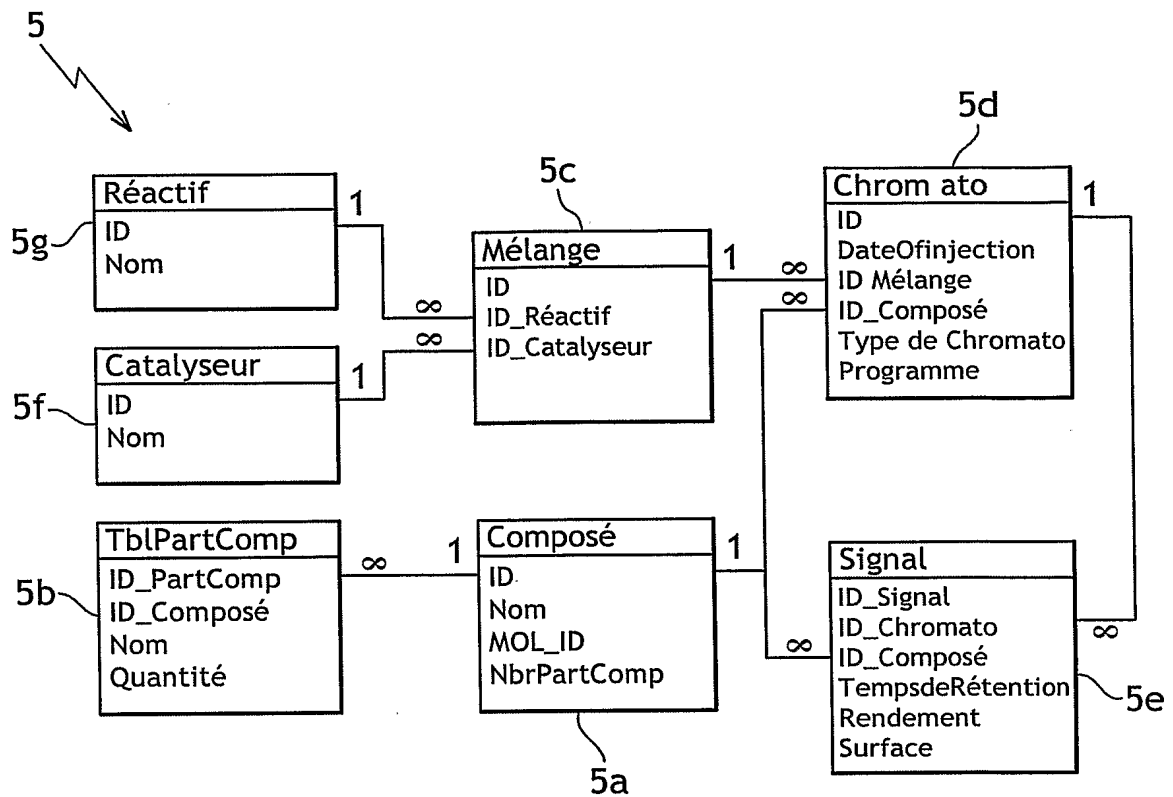
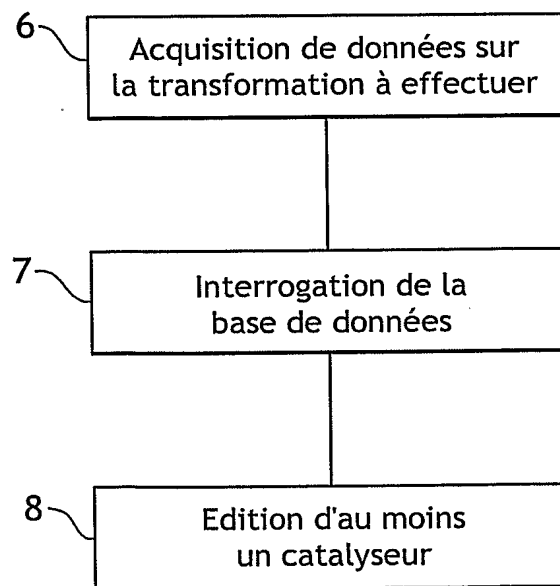
25           26. Procédé de fourniture d'au moins un catalyseur utilisable pour transformer au moins un motif réactionnel d'au moins un composé selon une réaction chimique donnée, caractérisé en ce qu'il comprend outre les étapes x), y) et z) définies à la revendication 10 au moins une étape de fourniture du ou des catalyseurs ainsi sélectionné(s), et notamment la fabrication dudit catalyseur.

27. Procédé pour constituer une base de données (5) permettant notamment de sélectionner au moins un catalyseur adapté à une réaction, comportant les étapes suivantes :

- 5 a) préparer une pluralité de milieux réactionnels différents contenant une même sonde de réactivité et chacun au moins un catalyseur,
- b) analyser, par une méthode analytique, chaque milieu réactionnel après réaction,
- 10 c) affecter dans la base de données à la sonde de réactivité un résultat de l'analyse selon l'étape b), ce résultat caractérisant différents produits de réaction obtenus à partir de cette sonde de réactivité.



1 / 8

FIG.1FIG.17

2/8

5a

| Composé |                               |         |             |
|---------|-------------------------------|---------|-------------|
| ID      | Nom                           | MOLE_ID | NbrPartComp |
| 1       | Bromo-aryl-imino-nitrile Rep1 | 1       | 2           |
| 2       | Keto-aryl-ether-alcen Rep2    | 2       | 2           |
| 3       | Iodo-aryl-ether-alcen Rep3    | 3       | 2           |
| 4       | Ester-hetero-iminium Rep4     | 4       | 1           |
| 5       | Bromo-aryl-amino-nitrile Rep1 | 5       | 2           |
| 6       | Aryl-amino-nitrile Rep1       | 6       | 2           |
| 7       | alky-aryl-ether-alcen Rep2    | 7       | 2           |

FIG.2

5b

| TblPartComp |            |                 |          |
|-------------|------------|-----------------|----------|
| ID_Partcomp | ID_Composé | Nom             | Quantité |
| 32          | 6          | R1-Arylimin     | 1        |
| 33          | 7          | R2-Arylketone   | 0        |
| 34          | 7          | R2-1-Alkylalcen | 2        |
| 35          | 8          | R2-Arylketone   | 2        |
| 36          | 8          | R2-1-Alkylalcen | 1        |

FIG.3

5c

| Mélange |            |               |
|---------|------------|---------------|
| ID      | ID_Réactif | ID_Catalyseur |
| 403     | 102        | 843           |
| 410     | 796        | 258           |
| 412     | 102        | 859           |

FIG.4

5h

| Réactif |             |
|---------|-------------|
| ID      | Nom         |
| 102     | EtOH        |
| 796     | EtOH/AcOH   |
| 854     | EtOH 50%H2O |
| 861     | EtOH 5Et3N  |
| 864     | EtOH 5%Et3N |

FIG.5

5i

| Catalyseur |          |
|------------|----------|
| ID         | Nom      |
| 195        | Rh/C     |
| 200        | Pd/C     |
| 202        | Rien/H2  |
| 204        | Pd/Al2O3 |
| 205        | Pd/BaSO4 |
| 207        | Ru/C     |
| 209        | Re/C     |
| 217        | Ni/SiO2  |
| 220        | Ir/C     |

FIG.6

3 / 8

5d

| Chromato |                     |            |            |   |           |
|----------|---------------------|------------|------------|---|-----------|
| ID       | Date de l'injection | ID_Mélange | ID_Composé | Type de Chromato                          | Programme |
| 365      | 30/07/2002          | 367        | 2          | Bloc 2+ Er <sub>2</sub> O <sub>3</sub>    | 120       |
| 366      | 30/07/2002          | 360        | 2          | Bloc 2+ Rh/C                              | 120       |
| 367      | 30/07/2002          | 369        | 2          | Bloc 2+ Ir/CaCO <sub>3</sub>              | 120       |
| 368      | 30/07/2002          | 398        | 2          | Bloc 2+ Pd/CaCO <sub>3</sub>              | 120       |
| 369      | 30/07/2002          | 421        | 2          | Bloc 2+ Ni/Raney                          | 120       |
| 370      | 30/07/2002          | 392        | 2          | Bloc 2+ Pd/CaCO <sub>3</sub> .Pb          | 120       |
| 371      | 30/07/2002          | 373        | 2          | Bloc 2+ Tungstène                         | 120       |
| 372      | 30/07/2002          | 374        | 1          | Bloc 1+ Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 120       |
| 373      | 30/07/2002          | 398        | 1          | Bloc 1+ Pd/CaCO <sub>3</sub>              | 120       |
| 374      | 30/07/2002          | 360        | 1          | Bloc 1+ Rh/C                              | 120       |
| 375      | 30/07/2002          | 421        | 1          | Bloc 1+ Ni/Raney                          | 120       |
| 376      | 30/07/2002          | 369        | 1          | Bloc 1+ Ir/CaCO <sub>3</sub>              | 120       |

FIG.7

5e

| Signal    |             |            |                    |           |               |
|-----------|-------------|------------|--------------------|-----------|---------------|
| ID_Signal | ID_Chromato | ID_Composé | Temps de Rétention | Rendement | Surface       |
| 766       | 363         | 2          | 14,18              | 99,32     | 30 837 520,00 |
| 767       | 363         | 8          | 14,22              | 0,68      | 212 537,00    |
| 768       | 364         | 17         | 13,55              | 0,49      | 242 023,00    |
| 769       | 364         | 17         | 13,60              | 0,78      | 386 954,00    |
| 770       | 364         | 17         | 16,65              | 1,43      | 707 243,00    |
| 771       | 364         | 2          | 13,94              | 0,55      | 272 790,00    |
| 772       | 364         | 2          | 14,18              | 72,67     | 35 921 440,00 |
| 773       | 364         | 8          | 14,28              | 22,74     | 11 243 230,00 |
| 774       | 364         | 8          | 14,37              | 1,33      | 657 996,00    |
| 775       | 365         | 2          | 14,23              | 99,04     | 35 814 740,00 |
| 776       | 365         | 8          | 14,26              | 0,96      | 347 937,00    |

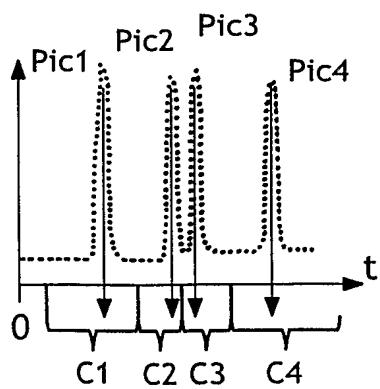
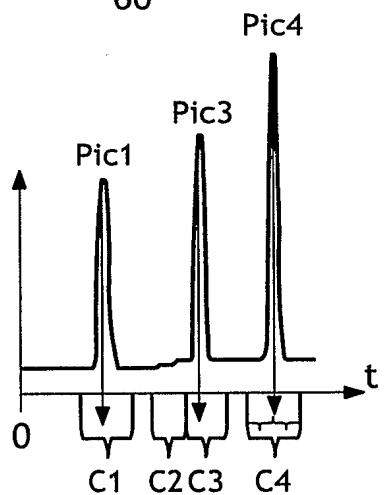
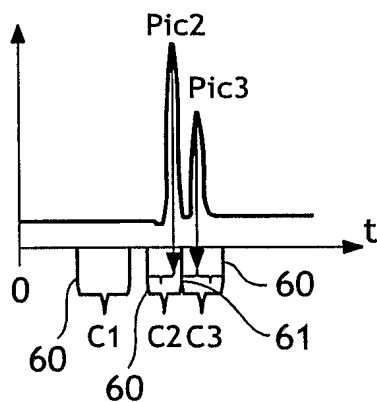
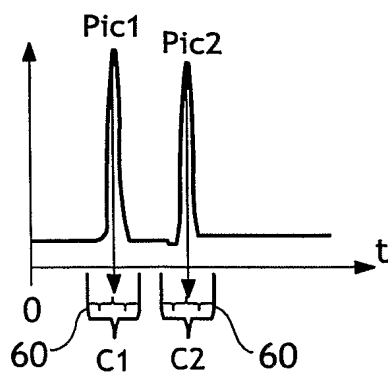
FIG.8

4 / 8

| RESULTAT |                   |        |        |        |   |        |                  |
|----------|-------------------|--------|--------|--------|---|--------|------------------|
| Numéro   | Champ1            | Champ2 | Champ3 | Champ4 | Champ5                                      | Champ6 | Champ7           |
| 10       | EtOH +<br>Acid ac | 1      | 0      |        | Bloc 1 + Rh/Al<br>EtOH/Acide Acétique<br>5% | 8      | 11,1111          |
| 11       | EtOH +<br>Acid ac | 2      | 0      |        | Bloc 1 + Rh/Al<br>EtOH/Acide Acétique<br>5% | 8      | 11,1111          |
| 12       | EtOH +<br>Acid ac | 1      | 15,539 | 773706 | Bloc 1 + MnO<br>EtOH/Acide Acétique<br>5%   | 9      | 100              |
| 13       | EtOH +<br>Acid ac | 1      | 15,396 | 204084 | Bloc 1 + Rh/C<br>EtOH/Acide Acétique<br>5%  | 10     | 17,6542183568093 |
| 14       | EtOH +<br>Acid ac | 2      | 15,535 | 571439 | Bloc 1 + Rh/C<br>EtOH/Acide Acétique<br>5%  | 10     | 49,4321401167986 |
| 15       | EtOH +<br>Acid ac | 3      | 15,836 | 380484 | Bloc 1 + Rh/C<br>EtOH/Acide Acétique<br>5%  | 10     | 32,9136415263921 |

FIG. 9

5 / 8



6 / 8

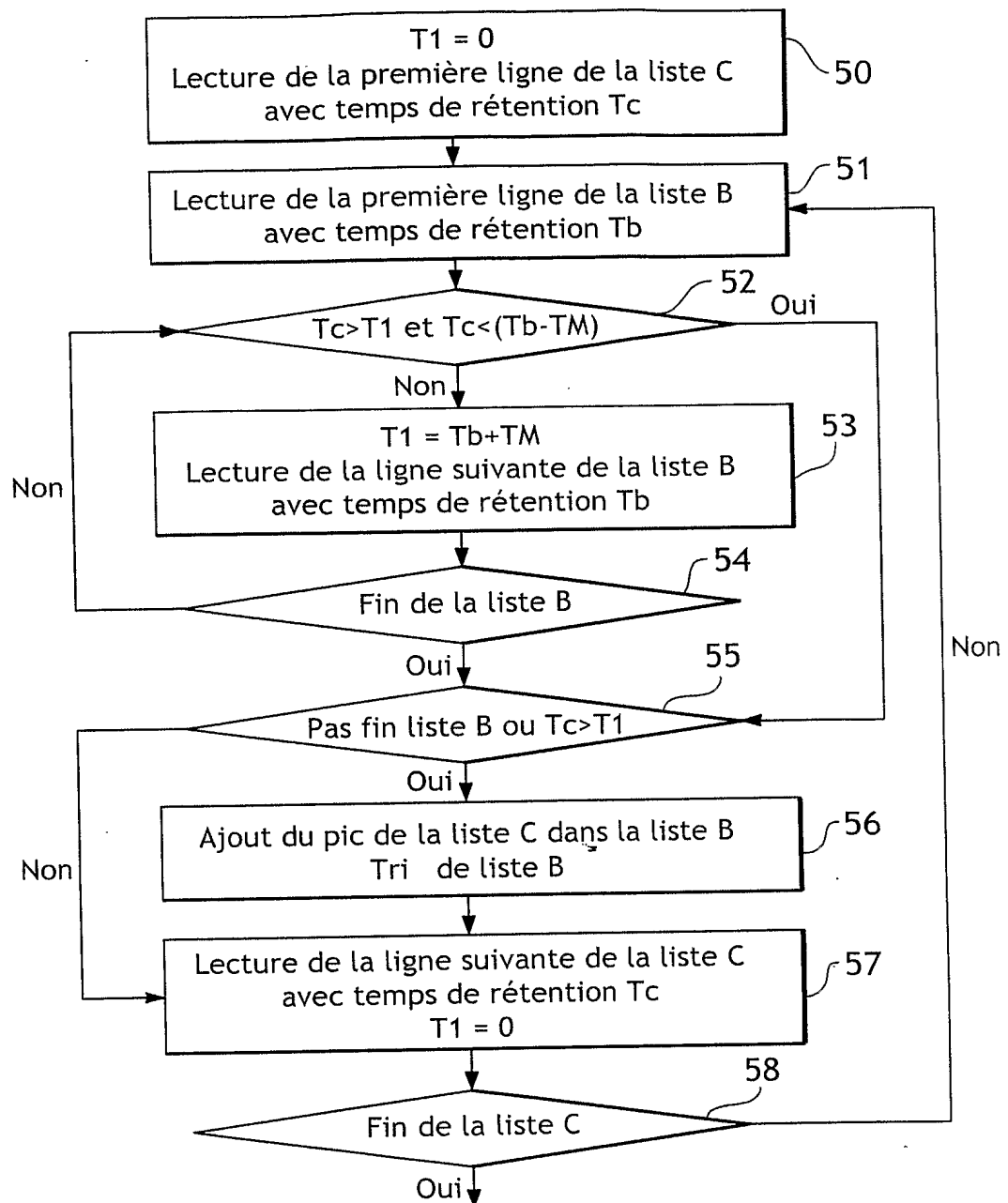


FIG.14

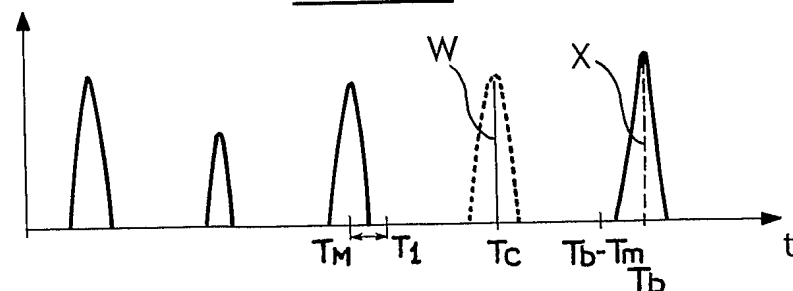


FIG.15

7 / 8

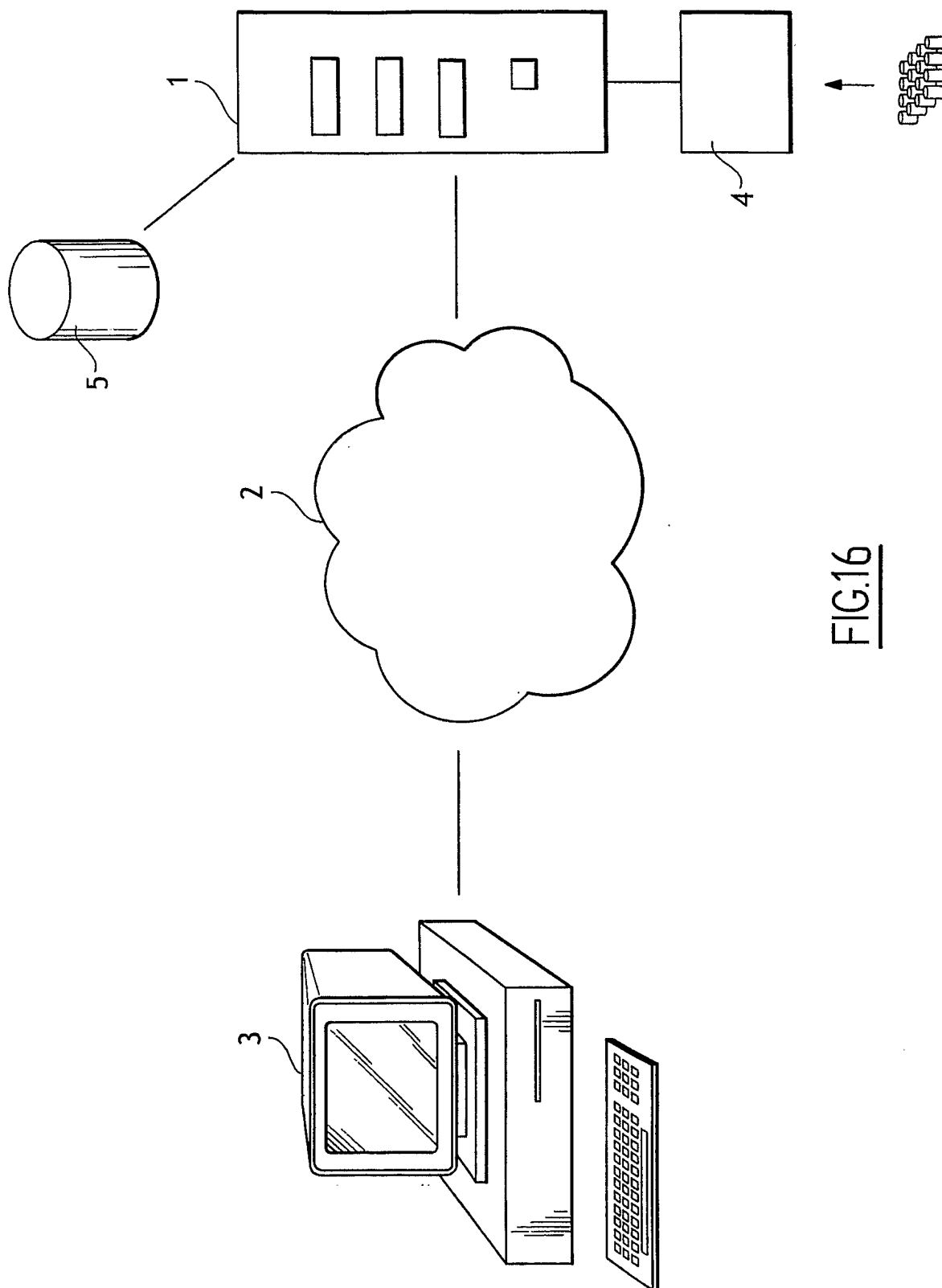


FIG. 16

8 / 8

| Rendement 1 <sup>er</sup> groupe fonctionnel |   |              |   | Medium | Yield  | 2 <sup>ème</sup> groupe fonctionnel |              |   |
|--|---|--------------|---|--------|--------|-------------------------------------|--------------|---|
| 100,00                                       | 2 | ArylKetone   | 2 | 355    | 99,40  | 2                                   | 1-Alkylalcen | 2 |
| 99,40  | 2 | 1-Alkylalcen | 2 | 355    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 100,00                                       | 1 | Arom-N-O     | 1 | 356    | 5,28   | 1                                   | Aryliodim    | 0 |
| 100,00                                       | 2 | Arylimin     | 1 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 1 | Arom-N-O     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin   | 0 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 2 | Arylimin     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 2 | 1-Alkylalcen | 1 | 356    | 5,28   | 1                                   | Aryliodim    | 0 |
| 5,28   | 1 | Aryliodim    | 0 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 2 | 3-Alkylalcen | 2 | 356    | 5,28   | 1                                   | Aryliodim    | 0 |
| 100,00                                       | 2 | ArylKetone   | 2 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 2 | Arylimin     | 1 | 356    | 5,28   | 1                                   | Aryliodim    | 0 |
| 100,00                                       | 2 | ArylKetone   | 2 | 356    | 100,00 | 2                                   | 1-Alkylalcen | 1 |
| 100,00                                       | 2 | ArylKetone   | 2 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 2 | 3-Alkylalcen | 2 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 1 | Arom-N-O     | 1 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin   | 0 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 2 | ArylKetone   | 2 | 356    | 5,28   | 1                                   | Aryliodim    | 0 |
| 100,00                                       | 2 | Arylimin     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | 1-Alkylalcen | 1 |
| 100,00                                       | 2 | Arylimin     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin   | 0 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 100,00                                       | 1 | Arom-N-O     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 94,72  | 1 | Aryliodim    | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 5,28   | 1 | Aryliodim    | 0 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 94,72  | 1 | Aryliodim    | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | 3-Alkylalcen | 2 |
| 100,00                                       | 2 | 1-Alkylalcen | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | ArylKetone   | 2 |
| 100,00                                       | 2 | 1-Alkylalcen | 1 | 356    | 94,72  | 1                                   | Aryliodim    | 1 |
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin   | 0 | 356    | 100,00 | 2                                   | 1-Alkylalcen | 1 |
| 100,00                                       | 1 | Arom-N-O     | 1 | 356    | 100,00 | 2                                   | 1-Alkylalcen | 1 |

FIG.18

| Rendement 1 <sup>er</sup> groupe fonctionnel |   |            |   | Milieu | Rendement 2 <sup>ème</sup> groupe fonctionnel |   |            |   |
|--|---|------------|---|--------|---|---|------------|---|
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin | 0 | 356    | 100,00  | 2 | ArylKetone | 2 |
| 100,00                                       | 1 | Arylbromin | 0 | 391    | 96,36   | 2 | ArylKetone | 2 |

FIG.19



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/050054

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07B61/00 B01J19/00 G01D9/00 G06F17/40  |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07B B01J G01D G06F   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category °  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| X   | GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC)<br>3 February 1999 (1999-02-03)<br><br>example   | 2,4,5,<br>7-14,<br>16-21,<br>24-27   |
| X   | US 2002/182735 A1 (KIBBY CHARLES L ET AL)<br>5 December 2002 (2002-12-05)<br>paragraphs '0017! - '0021!<br>paragraphs '0080! - '0100!<br>claims | 2,4-14,<br>16-27   |
| X   | US 2002/141900 A1 (HAUSHALTER ROBERT C ET AL)<br>3 October 2002 (2002-10-03)<br><br>example 3; tables 2,3                                       | 2,4,5,<br>7-11,14,<br>16-18,<br>21,24-27   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>   |   |  |
| ° Special categories of cited documents :   |   |  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>* &amp; * document member of the same patent family</p> </div> </div> |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">22 June 2005</div>   |   | Date of mailing of the international search report<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">01/07/2005</div> |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">Österle, C</div>                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/050054

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>KUO P Y ET AL: "A planning module for performing grid search, factorial design, and related combinatorial studies on an automated chemistry workstation"<br/>CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 48, no. 2,<br/>2 August 1999 (1999-08-02), pages 219-234,<br/>XP004171922<br/>ISSN: 0169-7439<br/>*scénarios 1 et 4*<br/>-----</p> | 10,11,<br>21,25-27    |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050054

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|----|---------------------|---|--|
| GB 2327754                                | A  | 03-02-1999          | NONE  |  |
| US 2002182735                             | A1 | 05-12-2002          | AU 8307601 A<br>WO 0214854 A1   | 25-02-2002<br>21-02-2002   |
| US 2002141900                             | A1 | 03-10-2002          | US 6869799 B1<br>US 6149882 A<br>AT 219968 T<br>AU 4228999 A<br>CA 2297725 A1<br>DE 69901996 D1<br>DE 69901996 T2<br>DE 1001846 T1<br>EP 1245281 A2<br>EP 1001846 A1<br>ES 2178442 T3<br>JP 3377988 B2<br>JP 2002517735 T<br>WO 9964160 A1<br>US 6395552 B1<br>US 2001051110 A1 | 22-03-2005<br>21-11-2000<br>15-07-2002<br>30-12-1999<br>16-12-1999<br>08-08-2002<br>31-10-2002<br>14-09-2000<br>02-10-2002<br>24-05-2000<br>16-12-2002<br>17-02-2003<br>18-06-2002<br>16-12-1999<br>28-05-2002<br>13-12-2001 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/050054

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07B61/00 B01J19/00 G01D9/00 G06F17/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07B B01J G01D G06F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées                |
|-------------|--|--|
| X           | GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC)<br>3 février 1999 (1999-02-03)<br><br>exemple<br>-----  | 2, 4, 5,<br>7-14,<br>16-21,<br>24-27         |
| X           | US 2002/182735 A1 (KIBBY CHARLES L ET AL)<br>5 décembre 2002 (2002-12-05)<br>alinéas '0017! - '0021!<br>alinéas '0080! - '0100!<br>revendications<br>----- | 2, 4-14,<br>16-27                            |
| X           | US 2002/141900 A1 (HAUSHALTER ROBERT C ET AL)<br>3 octobre 2002 (2002-10-03)<br><br>exemple 3; tableaux 2,3<br>-----<br>-/-                                | 2, 4, 5,<br>7-11, 14,<br>16-18,<br>21, 24-27 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/07/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Österle, C

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>KUO P Y ET AL: "A planning module for performing grid search, factorial design, and related combinatorial studies on an automated chemistry workstation"</p> <p>CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,</p> <p>vol. 48, no. 2, 2 août 1999 (1999-08-02), pages 219-234, XP004171922</p> <p>ISSN: 0169-7439</p> <p>*scénarios 1 et 4*</p> <p>-----</p> | <p>10,11,<br/>21,25-27</p>    |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au : **libres de familles de brevets**

Demande internationale No

PCT/FR2005/050054

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| GB 2327754                                      | A  | 03-02-1999             | AUCUN                                   |                        |
| US 2002182735                                   | A1 | 05-12-2002             | AU 8307601 A                            | 25-02-2002             |
|   |    |                        | WO 0214854 A1                           | 21-02-2002             |
| US 2002141900                                   | A1 | 03-10-2002             | US 6869799 B1                           | 22-03-2005             |
|   |    |                        | US 6149882 A                            | 21-11-2000             |
|   |    |                        | AT 219968 T                             | 15-07-2002             |
|   |    |                        | AU 4228999 A                            | 30-12-1999             |
|   |    |                        | CA 2297725 A1                           | 16-12-1999             |
|   |    |                        | DE 69901996 D1                          | 08-08-2002             |
|   |    |                        | DE 69901996 T2                          | 31-10-2002             |
|   |    |                        | DE 1001846 T1                           | 14-09-2000             |
|   |    |                        | EP 1245281 A2                           | 02-10-2002             |
|   |    |                        | EP 1001846 A1                           | 24-05-2000             |
|   |    |                        | ES 2178442 T3                           | 16-12-2002             |
|   |    |                        | JP 3377988 B2                           | 17-02-2003             |
|   |    |                        | JP 2002517735 T                         | 18-06-2002             |
|   |    |                        | WO 9964160 A1                           | 16-12-1999             |
|   |    |                        | US 6395552 B1                           | 28-05-2002             |
|   |    |                        | US 2001051110 A1                        | 13-12-2001             |